

研 究

低血糖による意識障害で入院加療を要した 39 症例の検討

加藤勇人¹⁾, 山科光弘²⁾

八戸赤十字病院 初期研修医¹⁾, 同糖尿病代謝内科²⁾

Key words : 低血糖, 高齢糖尿病患者, スルホニル尿素薬

論文要旨

【背景】近年、高齢者社会が進み、糖尿病治療における薬剤性低血糖が問題となっている。当院で低血糖による意識障害に対して入院加療を要した 39 例の臨床的特徴について検討を行った。【結果】全 39 例中 35 例は薬物療法が行われている糖尿病患者で、4 例は非糖尿病患者であった。35 例の糖尿病患者のうち、1 例はインスリンの過誤投与が原因であったが、34 例は薬剤の過誤投与なく低血糖を来した。この 34 例の年齢は平均 80.1 ± 10.2 歳と高齢で、HbA1c は平均 $6.2 \pm 1.1\%$ と管理目標値よりも低値で、eGFR は平均 $53.4 \pm 30.8 \text{ ml/min/1.73m}^2$ と低下していた。低血糖の原因となった薬剤はスルホニル尿素薬（以下 SU 薬）が 27 例、インスリンが 4 例、SU 薬とインスリンの併用が 3 例であった。腎機能障害を有する症例では、低用量の SU 薬投与にも関わらず低血糖を来していた。非糖尿病患者で低血糖を来した 4 例の内訳は、2 例がアルコール性低血糖、1 例がシベノールによる薬剤性低血糖、1 例が妻の SU 薬を誤飲した症例であった。【結論】低血糖による意識障害は、SU 薬を使用する腎機能の低下した高齢者で多かった。高齢者の糖尿病治療では、患者本人の認知機能や ADL を総合的に考慮し、治療薬を選択すべきである。

はじめに

我が国の高齢者は増加傾向にある。高齢者は高頻度で疾患を抱えている。その中でも特に増加傾向にあるのが糖尿病である。糖尿病は多くの疾患の基礎になるため、早期からしっかりと治療を行うべきと考えられている。しかしながら糖尿病治療において薬剤性低血糖がしばしば問題となっている¹⁾。低血糖は意識障害や昏睡を来すのみならず、心筋梗塞・脳梗塞の発症の危険性も高まる。また、重症の低血糖は脳に障害を与え、認知機能の低下にもつながる²⁾。このように低血糖は様々な症状を引き起こすため、糖尿病治療薬の選択には慎重になるべきである。

この高齢化社会の中で糖尿病治療を行うにあたり、低血糖が増加していくことは想像に容易い。今回我々は約 4 年半に当院で入院加療行われた低血糖症例について集計、解析を行った。

対象と方法

平成 24 年 1 月から平成 28 年 6 月までの約 4 年半に低血糖による意識障害で入院加療を行った患者 39 例の年齢、性別、基礎疾患、腎機能、HbA1c、血糖値、糖尿病治療薬を列挙し、比較検討した。なお推算糸球体濾過率（以下 eGFR）は $\text{eGFR (ml/min/1.73m}^2\text{)} = 194 \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{Age}^{-0.287}$ （女性は $\times 0.739$ ）の式を使用

した. HbA1c は NGSP 値で表記した.

結 果

全 39 例中 35 例は薬物療法が行われている糖尿病患者で, 4 例は非糖尿病患者であった. 35 例の糖尿病患者のうち, 1 例は認知症症例でのインスリンの過誤投与が原因であったが, 他の 34 例では通常の薬剤投与を行っているにも関わらず低血糖を来した. 4 例の非糖尿病患者の内訳は, 2 例はアルコール性肝障害患者の過度なアルコール摂取による低血糖, 1 例はシベノール内服による薬剤性低血糖, 1 例は妻の SU 薬を誤って内服したことによる低血糖であった (図 1). 糖尿病治療薬による薬剤性低血糖が全体の 87% を占めていた.

次に, 糖尿病治療中に薬剤の過誤投与なく低血糖を来した 34 例を検討した. 男性 15 例, 女性 19 例と性別差はなかった. 平均年齢は 80.1 ± 10.2 歳と高齢であった. 34 例中半数以上の 19 例が 80 歳代であった (図 2). 後期高齢者となる 75 歳以上の症例は, 26 例で全体の 74% を占めていた. 来院時の平均血糖は 32.4 ± 12.4 mg/dl であった. 平均 HbA1c は 6.2 ± 1.1 % (2 例は HbA1c 未検査) であった. HbA1c : 6% 未満は 13 例と全体の 37% を占めていた (図 3). その内 75 歳以上の患者は 9 例で 91% を占めていた. 平均 eGFR は $53.4 \pm$

30.8 ml/min/ 1.73 m² と腎機能は低下していた. eGFR : 60 ml/min/ 1.73 m² 未満は 23 例で全体の 67% を占めていた. eGFR : 30 ml/min/ 1.73 m² 未満は 9 例で全体の 26% を占めていた (図 4).

この 34 例の全症例でスルフォニル尿素薬 (以下 SU 薬) もしくはインスリンが使用されていた. SU 薬が 27 例, インスリンが 4 例, SU 薬とインスリンの併用が 3 例であった (図 5). SU 薬使用者は 34 例中 30 例の 88% を占めていた. SU 薬のみの単剤療法は 9 例で, SU 薬とその他の経口血糖降下薬の併用療法は 21 例であった. SU 薬の内訳はグリメピリド 21 例, グリベンクラミド 9 例であった.

最も使用されていたグリメピリドの投与症例についてさらに検討を行った. eGFR : 60 ml/min/ 1.73 m² 以上の腎機能障害を有さない群では一日グリメピリド投与量は 3.3 ± 1.9 mg/日であった. eGFR : 60 ml/min/ 1.73 m² 未満の腎機能障害を有する群では一日グリメピリド投与量は 2.5 ± 1.4 mg/日であった (p 値 : 0.401). 同様に eGFR : 30 ml/min/ 1.73 m² 以上と腎不全

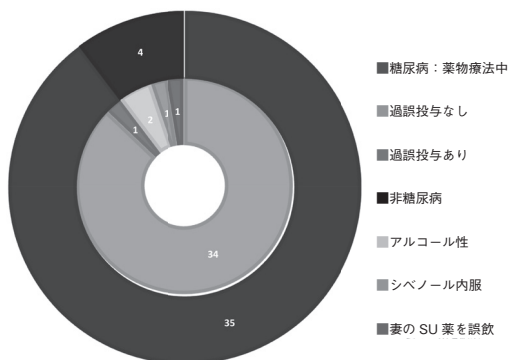


図 1 : 低血糖の原因 (入院全症例)

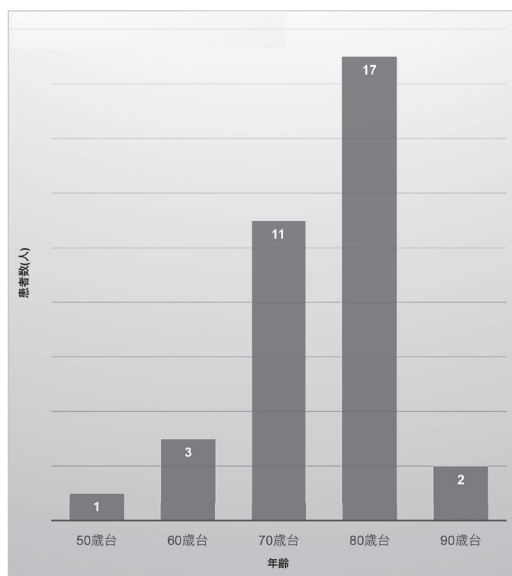


図 2 : 低血糖入院症例の年齢
(糖尿病薬物治療中 : 過誤投与なし)

期に該当する $\text{eGFR} : 30\text{ml/min/1.73m}^2$ 未満で検討したところ $\text{eGFR} : 30\text{ml/min/1.73m}^2$ 以上の群では一日グリメピリド投与量は $3.5 \pm 1.9\text{mg/日}$ と高用量であったのに対し、 $\text{eGFR} : 30\text{ml/min/1.73m}^2$ 未満の腎不全期を有する群では一日グリメピリド投与量 $1.5 \pm 0.8\text{mg/dl}$ と低用量であった (p 値: 0.016) (図 6)。

考 察

今回我々は低血糖により入院加療を行った 39 例を検討した。うち、34 例が糖尿病治療中に薬剤の過誤投与なく低血糖を来した症例であった。この 34 例には、高齢・SU 薬使用・腎機能低下・HbA1c 低値の特徴があった。「①年齢」「②糖尿病治療薬」「③腎機能」「④HbA1c」と「低血糖」の関連についてそれぞれ考察を行った。

①「年齢」と「低血糖」

今回の解析では、糖尿病治療中に薬剤の過誤投与なく低血糖で入院加療を要した 34 例の平

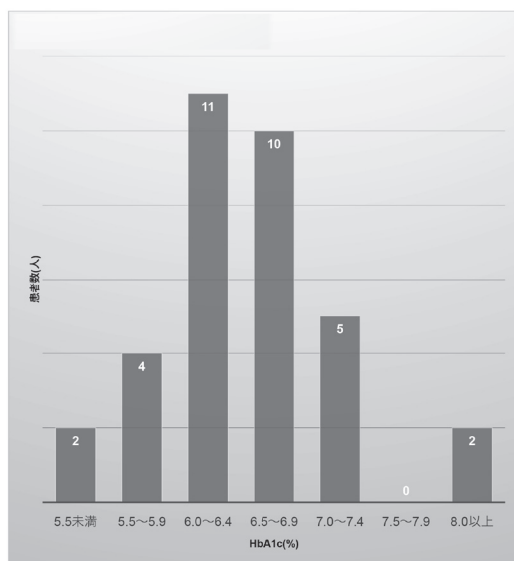


図 3：低血糖入院症例の HbA1c 値
(糖尿病薬物治療中：過誤投与なし)

均年齢は 80.1 ± 10.2 歳と高齢であった。後期高齢者となる 75 歳以上は 26 例で全体の約 76% を占めていた。低血糖は高齢者に多くみられることが明らかであった。

勝又らも後期高齢者での低血糖が高頻度で起こることを報告している¹⁾。これは、高齢者では薬を分解する肝機能や、薬を排出する腎機能が低下していることに起因する。さらに自律神経による調節能の低下や認知機能の低下があるため、高齢者では低血糖の症状を自覚しにくくなる。このため、高齢者では成人者よりも低血糖の頻度が高く、昏睡に陥りやすい。

高齢者の社会背景も問題となる。独居や高齢者夫婦、核家族で生活していても日中は 1 人で生活している高齢者が多い現状である。突然発症する低血糖発作に対応困難な場合が多くあると考えられる。

糖尿病治療の原則は血糖値の上昇を抑えることだが、高齢者では低血糖に留意し、個々に合わせた特別な注意が必要となる。

②「糖尿病治療薬」と「低血糖」

糖尿病治療中の SU 薬による低血糖の報告が多くなされている。池田らは、2003 年から 2006 年に経口血糖降下薬による薬剤性低血糖を調査した (インスリン使用者は除く)。SU

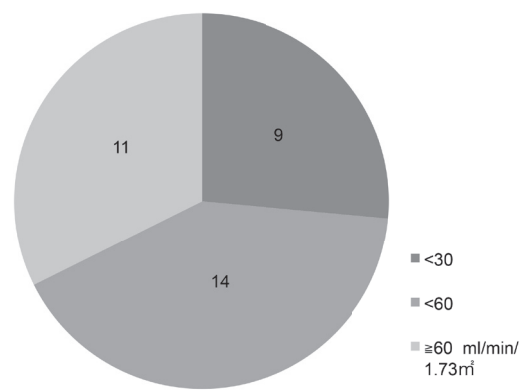


図 4：低血糖入院症例の eGFR と人数
(糖尿病薬物治療中：過誤投与なし)

薬のグリベンクラミドによる低血糖が最多であったと報告している³⁾。本城らは、2006年から2008年のSU薬による薬剤性低血糖を調査し、グリメピリド54%、グリベンクラミド43%であったと報告している⁴⁾。長山らも、2007年から2010年の調査で、糖尿病治療中の薬剤性低血糖ではSU薬が最多であったと報告している⁵⁾。

一般に低血糖を来す糖尿病治療薬は、SU薬・グリニド薬・インスリンとされる⁶⁾。今回の糖尿病治療中に低血糖を来した全34例で、SU薬もしくはインスリンが投与されていた。SU薬使用者は30例もあり、インスリン使用者の7例に比べて極めて多かった(SU薬とインスリンの重複投与あり)。薬剤性低血糖の原因薬剤はSU薬が主体と言える。SU薬は腎排泄で半減期が長いこと、インスリン使用者で認められている自己血糖測定がSU薬使用者では行えないことが要因と考えられる。SU薬の使用中的糖尿病管理では、低血糖の危険性を常にはらんでおり、十分な注意が必要である。

③「腎機能」と「低血糖」

糖尿病の3大合併症の1つに糖尿病性腎症があり、糖尿病罹病期間が長くなるほど腎症は進展する⁷⁾。このため高齢者糖尿病では、腎機能が低下している症例が多い。

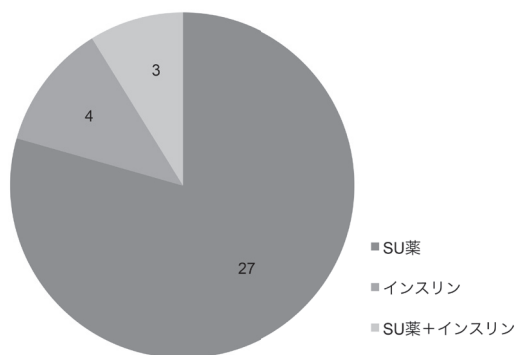


図5：低血糖入院症例の原因薬剤と人数
(糖尿病薬物治療中：過誤投与なし)

今回の我々の解析では平均 eGFR : $53.4 \pm 30.8 \text{ ml/min/1.73m}^2$ とやはり腎機能の低下を認めていた。CKD ガイドライン3期以降となる eGFR : 60 未満 ml/min/1.73m^2 は23例で全体の67%、4期以降となる eGFR : 30 未満 ml/min/1.73m^2 は9例で全体の26%であった。中期～末期慢性腎不全を有する症例で低血糖の発症が多かった。

しかし、糖尿病治療を行われていない慢性腎不全の症例では、低血糖を来すことはない。腎機能低下症例に糖尿病治療薬が加わることで、低血糖を来す⁸⁾。このため、糖尿病性腎症を所有している症例では、糖尿病治療薬の選択に留意しなければならない。CKD 診療ガイド2012で腎不全期(糖尿病性腎症4期以降)に該当する eGFR : 30 未満 (ml/min/1.73m^2) の症例では、薬剤の排泄遅延による低血糖が危惧されるため、SU薬の使用は禁忌、インスリンは投与量の調整を要するとされている⁹⁾。

今回の糖尿病治療中に薬剤の過誤投与なく低血糖を来した34例中、eGFR : 30 未満 ml/min/1.73m^2 にも関わらずSU薬が使用されていたのは、9例もあった。また、SU薬で最も使用されていたグリメピリドの薬剤投与量を検討したところ、eGFR : 30 未満 ml/min/1.73m^2 の群では $1.5 \pm 0.8 \text{ mg/日}$ の比較的低用量のグリメピリド投与で低血糖を来していた。eGFR : 30 以上 ml/min/1.73m^2 の群では、 $3.5 \pm 2.0 \text{ mg/日}$ と高用量のグリメピリド投与であった(p値: 0.0016)。腎機能低下が進行するにつれ、低用量のグリメピリドにも関わらず低血糖を来す事が明らかになった。これは、腎機能低下に伴う薬剤排泄遅延のために、低用量であってもSU薬の効果が長時間遷延しているためと考えられた。SU薬は強い血糖降下作用を有するが、腎機能障害を有する高齢者糖尿病の症例では、低血糖のriskを考慮して減量・中止・他剤への切り替えを行う必要がある。

④「HbA1c」と「低血糖」

糖尿病の治療目標は年齢・基礎疾患に関わらず一律にHbA1c値：6.5%未満とされてきた。しかし高齢者での低血糖の問題が大きくなってきたため、2016年に日本糖尿病学会と日本老年医学会の合同委員会により高齢者糖尿病の血糖コントロール目標が設定された。高齢者糖尿病患者は認知機能・健康状態により3段階のカテゴリーに分類され、それぞれに管理目標HbA1c値が設定された。さらに、低血糖を来す薬剤：SU薬・グリニド薬・インスリンを使用する症例では、管理目標HbA1c値はより緩く設定され、薬剤性低血糖対策として下限値も設けられた¹⁰⁾。カテゴリー毎に違いはあるが、高齢者糖尿病患者では概ねHbA1c：7.0～8.0%が管理目標値となった。

日本人糖尿病患者の平均HbA1c値は7.09%である¹¹⁾。今回の解析では、糖尿病治療中に低血糖を来した34症例の平均HbA1c値は $6.2 \pm 1.1\%$ と、全国平均よりもかなり低い値であった。高齢者でSU薬を使用中の症例としては、

いわゆる「下げすぎ」の状態であり、過剰な薬剤投与であった事が示唆される。岩倉らの重症低血糖に対する解析でも、インスリン群に比較してSU使用群でのHbA1c低値コントロールを指摘されている¹²⁾。高齢者では、年齢と共に摂取カロリーは少なくなり、ブドウ糖を消費する骨格筋肉量も低下する。薬剤を排泄する腎機能も低下する。このため、漠然と同じ薬剤を同じ量で継続投与することは、血糖値の「下げすぎ」に繋がるために注意が必要である。

以上の①～④年齢・糖尿病治療薬・腎機能・HbA1cと低血糖のそれぞれの検討結果を統合すると、HbA1c値が低くコントロールされ、SU薬を使用中で、腎機能障害を有する高齢者糖尿病症例は、低血糖のhigh riskであることが明らかであった。特に腎機能障害が進行すると、低用量のSU薬投与でも低血糖に繋がる。糖尿病治療が強くなりすぎないように糖尿病治療薬の使用量に注意し、場合によっては治療を緩める事が重要である。

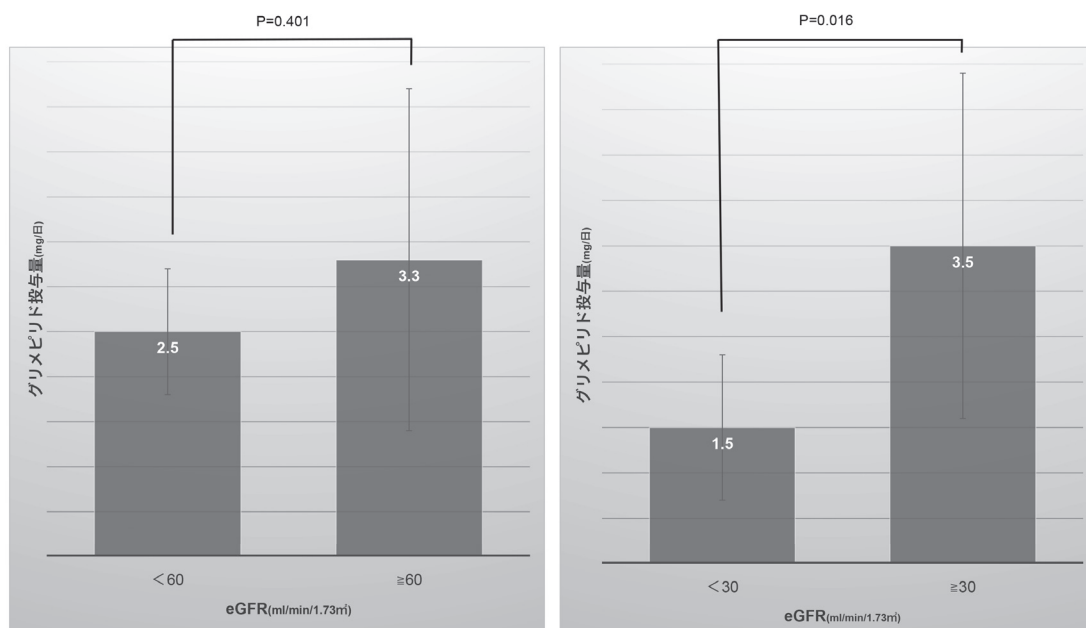


図6 低血糖症例におけるグリメピリド投与量とeGFRの関係

結 語

高齢者の糖尿病コントロールの重要性は年々増してきている. その中でも低血糖による昏睡・認知機能の悪化が問題となっている. 特に腎機能障害を有するSU薬使用症例において低血糖の頻度が高い. 腎機能の低下に伴い低用量の

SU薬でも低血糖を来す. 高齢者の糖尿病治療では, 生活歴, 認知機能, 健康状態, 治療背景を考慮の上で, 成人者よりも緩めの血糖コントロールを設定し, 低血糖を引き起こしにくい薬剤の選択が求められる.

参考文献

- 1) 勝又一夫, 大磯ユタカ, 中村二郎, ほか: 愛知県における重症低血糖の病院アンケート調査. 糖尿病, 2006; 49: 259-265.
- 2) 垣屋聡, 稲垣朱見, 三浦奈穂子, ほか: 中枢神経系の後遺症を残した低血糖昏睡3例の臨床像. 糖尿病, 2006; 49: 267-273.
- 3) 池田香織, 高原志保, 孫徹, ほか: 薬剤性低血糖による意識障害で救急受診した2型糖尿病患者50例の検討. 糖尿病, 2007; 50: 129-135.
- 4) 本城聡, 赤畑徹, 岡部恵見子, ほか: 当院における過去3年間のスルホニル尿素薬による重症低血糖発作例の解析. 糖尿病, 2010; 53: 30-33.
- 5) 長山浩士, 柿沢圭亮, 大川雄太, ほか: 経口血糖降下薬による低血糖昏睡で入院加療を要した27症例の検討. 糖尿病, 2011; 54: 271-276.
- 6) 日本糖尿病学会編・著: 糖尿病診療ガイドライン2016. 南江堂, 東京, 2016, 455-456.
- 7) Katayama S, Moriya T, Tanaka S, et al.: Low transition rate from normo- and low microalbuminuria to proteinuria in Japanese type 2 diabetic individuals. Diabetologia 2011; 54: 1025-1031.
- 8) Haneda M, Morikawa A.: Which hypoglycemic agents to use in type 2 diabetic subjects with CKD and how?. Nephrol Dial Transplant 2009; 24: 338-341.
- 9) 日本腎臓学会編: CKD診療ガイド2012. 東京医学社, 東京, 2012, 73-75.
- 10) 日本糖尿病学会編・著: 糖尿病治療ガイド2016-2017. 文光堂, 東京, 2016, 97-98.
- 11) 田嶋尚子, 西村理明, 泉和生, ほか: 糖尿病合併症の実態とその抑制に関する大規模観察研究—研究計画と2型糖尿病のベースラインデータ: JDCP study 1—. 糖尿病, 2015; 58: 346-357.
- 12) 岩倉敏夫, 佐々木翔, 藤原雄太, ほか: 糖尿病治療薬による重症低血糖を発症した2型糖尿病患者135人の解析. 糖尿病, 2012; 55: 857-865.